

⑤

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Int. Cl.:

C 07 c, 169/34  
A 61 k, 17/06

DEUTSCHES PATENTAMT



⑤

Deutsche Kl.:

12 o, 25/05  
30 h, 2/10

27

4

⑩

⑪

⑫

⑬

⑭

## Offenlegungsschrift 2 323 215

Aktenzeichen: P 23 23 215.7

Anmeldetag: 9. Mai 1973

Offenlegungstag: 29. November 1973

BEST AVAILABLE COPY

Ausstellungspriorität: —

⑮

Unionspriorität

⑯

Datum: 19. Mai 1972

⑰

Land: Schweden

⑱

Aktenzeichen: 6644-72

④

Bezeichnung: Steroide, Verfahren zu deren Herstellung und sie enthaltende Arzneimittel

⑥

Zusatz zu: —

⑦

Ausscheidung aus: —

⑦

Anmelder: AB Bofors, Bofors (Schweden)

Vertreter gem. § 16 PatG:

Willrath, H.H., Dr.; Weber, D., Dr.; Sciffert, K., Dipl.-Phys.;  
Pat.-Anwälte, 6200 Wiesbaden

⑦

Als Erfinder benannt:

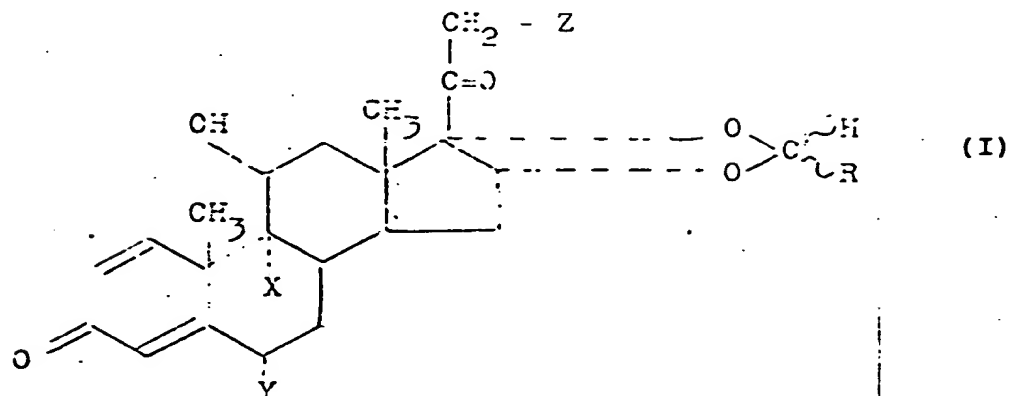
Bratisand, Ralph Lennart; Ekenstam, Bo Th:son af, Dr.phil.; Mölndal;  
Claeson, Karl Göran, Göteborg; Thalen, Bror Arne, Mölndal  
(Schweden)

T 2323215

P a t e n t a n s p r ü c h e

2

(1.) Steroide der allgemeinen Formel



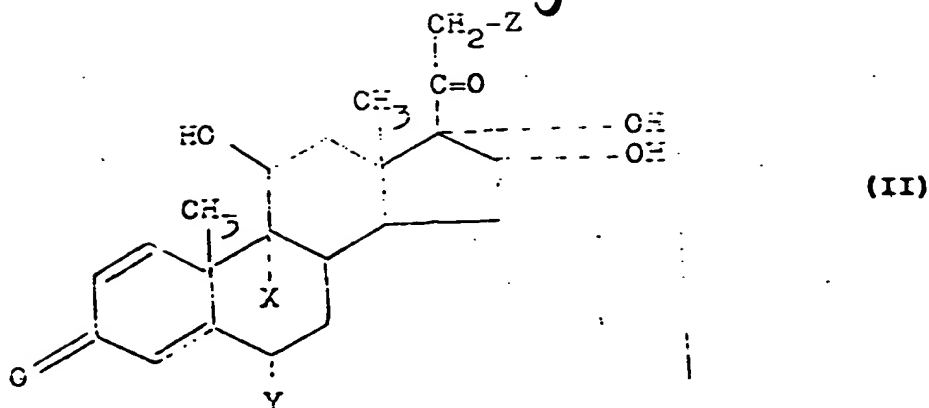
worin X ein Wasserstoff- oder Fluoratom bedeutet, wenn Y ein Wasserstoffatom ist, und X ein Fluoratom bedeutet, wenn Y ein Fluoratom ist, Z eine Hydroxylgruppe oder veresterte Hydroxylgruppe bedeutet und R eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen bedeutet.

- 2.) Steroide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R eine geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffkette mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.
- 3.) Steroide nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß X ein Fluoratom und Z eine Hydroxylgruppe bedeutet.
- 4.) Steroide nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß Y ein Fluoratom bedeutet.

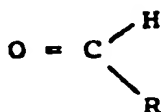
- 5.) Steroide nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Z eine mit Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Trimethylessigsäure, Hexansäure, tert-Butylessigsäure oder Octansäure veresterte Hydroxylgruppe bedeutet.
- 6.) Steroide nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Z eine mit Pyridin-3-, Pyridin-4- oder Benzofuran-2-carbonsäure oder mit Menthoxymethylcarbonsäure veresterte Hydroxylgruppe bedeutet.
- 7.) Steroide nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Z eine mit einer Dicarbonsäure, vorzugsweise mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, veresterte Hydroxylgruppe bedeutet.
- 8.) Steroide nach Anspruch 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß Z eine mit Phosphorsäure oder Schwefelsäure veresterte Hydroxylgruppe bedeutet.
- 9.) 16 $\Delta$ , 17 $\Delta$  - (2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylendioxy-9-fluorpregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-dion.
- 10.) 16 $\Delta$ , 17 $\Delta$  - (2'-Wasserstoff-2'-n-butyl)-methylendioxy-9-fluorpregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-dion.
- 11.) 16 $\Delta$ , 17 $\Delta$  - (2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylendioxy-6 $\Delta$ ,9-difluorpregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-dion.

- 12.) 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-pentyl)-methylenedioxy-6 $\alpha$ ,9-difluorpregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-dion.
- 13.) 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-pentyl)-methylenedioxy-pregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-dion.
- 14.) 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylenedioxy-11 $\beta$ -hydroxy-21-nicotinoyl-oxy-9-fluorpregna-1,4-dien-3,20-dion.
- 15.) 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylenedioxy-11 $\beta$ -hydroxy-21-acetoxy-9-fluorpregna-1,4-dien-3,20-dion.
- 16.) 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylenedioxy-11 $\beta$ -hydroxy-21-(benzofuran-2-carbonyloxy)-6 $\alpha$ ,9-difluorpregna-1,4-dien-3,20-dion.
- 17.) 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylenedioxy-11 $\beta$ -hydroxy-21-acetoxy-6 $\alpha$ ,9-difluorpregna-1,4-dien-3,20-dion.
- 18.) 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylenedioxy-11 $\beta$ -hydroxy-21-(benzofuran-2-carbonyloxy)-pregna-1,4-dien-3,20-dion.
- 19.) 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylenedioxy-11 $\beta$ -hydroxy-21-valeroyloxypregna-1,4-dien-3,20-dion.

20.) Verfahren zur Herstellung von Steroiden nach Anspruch 1 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Steroid der allgemeinen Formel



worin X, Y und Z die obige Bedeutung haben, mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel



worin R die obige Bedeutung hat, umgesetzt und im Falle, daß in dem erhaltenen Steroid Z eine Hydroxylgruppe ist, diese ggf. verestert.

- 21.) Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II verwendet, worin R eine geradkettige oder verzweigt-kettige Kohlenwasserstoffkette mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet.
- 22.) Verfahren nach Anspruch 20 und 21, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II verwendet, worin X ein Fluoratom und Z eine Hydroxylgruppe bedeutet.
- 23.) Verfahren nach Anspruch 20 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II verwendet, worin Y ein Fluoratom bedeutet.

24 .) Arzneimittel zur Behandlung von Entzündungen, dadurch gekennzeichnet, daß es aus wenigstens einem Steroid nach Anspruch 1 bis 8 in Verbindung mit einem an sich bekannten pharmazeutisch verträglichen Trägermaterial und ggf. anderen in Arzneimitteln üblichen Zusatzstoffen besteht.

Dr. Hans-Heinrich Willrath  
Dr. Dieter Weber  
Dipl.-Phys. Klaus Seiffert  
PATENTANWÄLTE

7  
D - 62 WIESBADEN 25.4.1973  
Postfach 132: II/ep  
Gustav-Freytag-Straße 25  
D 60111 17 17 10  
Telegrammadressen: WILLPATENT

File 13 972

2323215

Aktiebolaget Bofors  
Bofors/Schweden

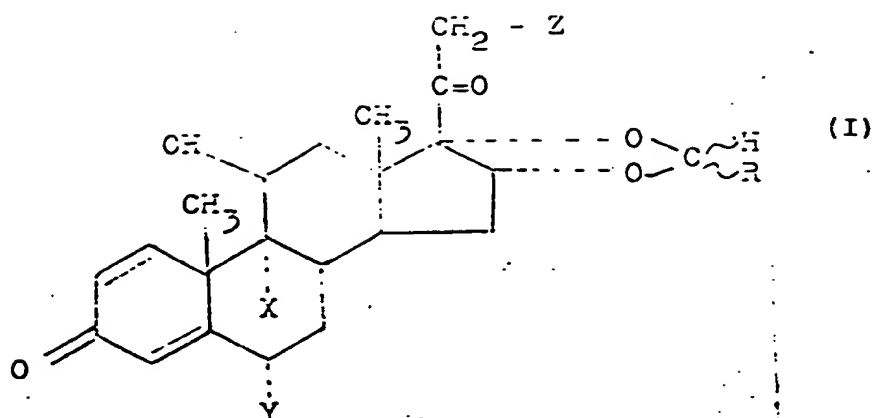
-----  
Steroide, Verfahren zu deren Herstellung  
und sie enthaltende Arzneimittel  
-----

Priorität: v. 19. Mai 1972 in Schweden  
Anm.No.: 6644/72  
-----

Die vorliegende Erfindung betrifft neue physiologisch aktive Steroide, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie solche Steroide enthaltende pharmazeutisch aktive Präparate für Arzneimittel. Die neuen physiologisch aktiven Steroide nach der Erfindung besitzen die allgemeine Formel

- 2 -

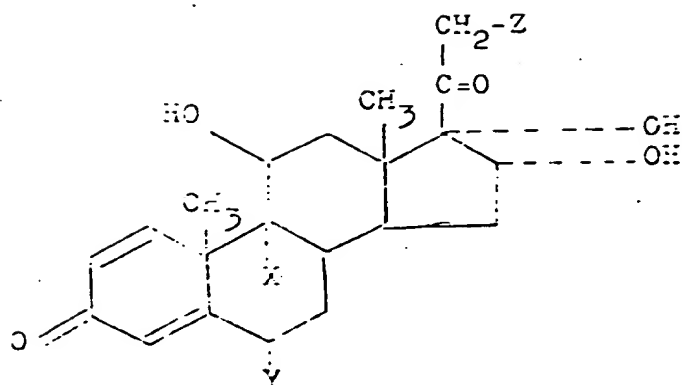
309848/1183



worin X ein Wasserstoffatom oder Fluoratom bedeutet, wenn Y ein Wasserstoffatom ist, oder X ein Fluoratom bedeutet, wenn Y ein Fluoratom ist, Z eine Hydroxylgruppe oder veresterte Hydroxylgruppe bedeutet und R einen geradkettigen oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 10 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen, bedeutet.

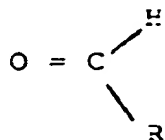
Die oben erwähnten Steroide können in der Weise hergestellt werden, daß man ein Steroid der allgemeinen Formel





(II)

mit einem Aldehyd der allgemeinen Formel



worin R die obige Bedeutung hat, unter Bildung des erwünschten Steroids der Formel (I) umgesetzt, wobei, wenn in dem erhaltenen Steroid Z eine Hydroxylgruppe bedeutet, diese ggf. verestert wird. Die Veresterung kann mit einer Fettsäure mit einer geradkettigen oder verzweigt-kettigen Kohlenwasserstoffkette mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen erfolgen, wobei solche Fettsäuren beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Isovaleriansäure, Trimethylelessigsäure, Hexansäure, tert-Butylelessigsäure oder Octansäure sein können. Man kann aber auch mit einer heterocyclischen Carbonsäure, wie Pyridin-3-, Pyridin-4- oder Benzofuran-2-carbonsäure oder mit einer Menthoxymethylcarbonsäure verestern. Zur Herstellung wasserlöslicher Steroidderivate erfolgt die Veresterung zweckmäßig mit Dicarbonsäuren, vorzugsweise mit Säuren mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, oder mit Phosphorsäure oder Schwefelsäure.

Die Umsetzung zwischen der Ausgangsverbindung II und der Carbonylverbindung erfolgt zweckmäßig durch Zugabe des Steroids II zu einer Lösung der Carbonylverbindung zusammen mit einem Säurekatalysator, wie beispielsweise Perchlorsäure, p-Toluolsulfonsäure, Chlorwasserstoffsäure usw., in Dioxan oder einem äquivalenten Lösungsmittel, wobei das Reaktionsgemisch in Methylenchlorid aufgenommen und neutralisiert und das gebildete Acetylderivat isoliert und durch Gelfiltration auf einem geeigneten Material, wie vernetzten Dextrangelen vom Typ Sephadex<sup>®</sup> LH oder Mischpolymeren von Vinylacetat, wie Merckogel<sup>®</sup> CR-PVA, im Gleichgewicht mit geeigneten Lösungsmitteln, wie beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffen, Äthern oder Estern, wie Äthylacetat, Chloroform, Methylenchlorid, Äthylchlorid, Tetrahydrofuran oder Dioxan, gereinigt wird.

Zur Herstellung der besonders brauchbaren 21-Acyloxyderivate kann die freie Säure, ihr Halogenid oder Anhydrid, bei der Veresterung verwendet werden.

Für die Herstellung der 21-Phosphatderivate wird Phosphoroxychlorid in Gegenwart einer tertiären Base, wie beispielsweise Pyridin-3-äthylamin, verwendet. Das als Zwischenprodukt gebildete Chlorid wird mit Wasser in Gegenwart der gleichen tertiären Base hydrolysiert. Wenn es erwünscht ist, kann das 21-Phosphat mit Hilfe eines Alkylhydroxids, wie Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder eines Alkalicarbonats, wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, in sein Alkalisalz überführt werden.

2323215

Alle Steroide nach der vorliegenden Erfindung können ggf. durch Gelfiltration auf einem geeigneten Material in ihre Stereoisomeren getrennt werden. Die Stereoisomerie beruht auf der Raumorientierung um das 2'-Kohlenstoffatom des Dioxolanringes.

An Hand der nachfolgenden Beispiele wird die Erfindung weiter erläutert. In den Beispielen wird für die Chromatographie eine Säule mit einer Länge von 85 cm, einem Innendurchmesser von 2,5 cm und einer Fließgeschwindigkeit von 1 mm/min verwendet. Die Molekulargewichte wurden durch Massenspektroskopie bestimmt. Die in den Beispielen angeführten Auffangvolumina beziehen sich auf die Verwendung von Chloroform als Eluiermittel. Alle Schmelzpunkte wurden mit Hilfe eines Reichert-Schmelzpunktmikroskops bestimmt, und alle Derivate schmelzen unter Zersetzung.

#### Beispiel 1

16 $\Delta$ , 17 $\Delta$  - (2'-Wasserstoff-2'-äthyl)-methylenedioxy-9-fluorpregna-1,4-dien-11 $\beta$ , 21-diol-3,20-dion

Zu einer Lösung von 59,0 mg frisch destilliertem Propionaldehyd und 0,1 ml 72 %-iger Perchlorsäure in 30 ml sorgfältig gereinigtem und getrocknetem Dioxan wurden 200,0 mg Triamcinolon in Anteilen während 30 Minuten zugesetzt. Man ließ dann das Reaktionsgemisch weitere 5,5 Stunden bei Raumtemperatur unter Rühren stehen und verdünnte dann mit 200 ml Methylenchlorid. Die Lösung wurde zweimal mit einer 15 %-igen Kaliumbicarbonatlösung und dann dreimal mit Wasser gewaschen und

2323215

getrocknet. Die Lösungsmittel wurden im Vakuum verdampft, der Rückstand wurde in Äther aufgenommen und mit Petroläther ausgefällt. Das getrocknete Rohprodukt (220,0 mg) wurde auf einer Säule, die mit hydroxypropyliertem vernetztem Dextrangel (Sephadex<sup>®</sup> LH 20, Molekulargewichtsbereich 100 bis 4000; Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala, Schweden) unter Verwendung von Chloroform als Eluiermittel chromatographiert, wobei das Auffangvolumen 340 bis 990 ml betrug. Dies führte zu 174,6 mg (79 %) reinem Isomergemisch der folgenden Eigenschaften: F.= etwa 155 bis 197°C;  
 $[\alpha]_D^{25} = + 97,5^{\circ}$  (c=0,2 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Molekulargewicht = 434 (theor. 434,5).

Ähnliche Trennergebnisse erhielt man unter Verwendung eines Gels von Vinylacetatmischpolymeren (Merckogel<sup>®</sup> OR-PVA 2000, Molekulargewichtsbereich bis zu 1000) sowie unter Verwendung von Methylenchlorid, Äthylenchlorid, Äthylacetat, Tetrahydrofuran und Dioxan zusätzlich zu Chloroform als Eluiermittel für beide Gelmaterialtypen.

#### Beispiel 2 bis 12

In analoger Weise zu der in Beispiel 1 beschriebenen wurden die in den nachfolgenden Tabellen I bis III aufgeführten Substanzen hergestellt, gereinigt und chromatographiert.

Tabelle I

Beispiel Nr.	16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Derivat von Triamcinolon mit:	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (c=0,2 in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )°	F., °C	Molekulargewicht gef. ber.	Auffang- volumen ml
2	n-Butyraldehyd	+ 94,0	130- 45	448	448,5
3	n-Valeraldehyd	+ 86,4	96-108	462	462,6
4	n-Caproaldehyd	+ 82,3	94-100	476	476,6
5	n-Decylaldehyd	+ 76,4	70- 80	532	532,7

Tabelle II

Beispiel Nr.	16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -Derivat von Fluocinolon mit:	[ $\alpha$ ] <sub>D</sub> <sup>25</sup> (c=0,2 in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )°	F., °C	Molekulargewicht gef. ber.	Auffang- volumen ml
6	n-Butyraldehyd	+ 88,3	155- 65	476	476,5
7	n-Caproaldehyd	+ 83,6	150- 7	494	494,6
8	n-Caprylaldehyd	+ 73,1 <sup>1)</sup>	117- 30	522	522,6

1) c = 0,1 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Tabelle III

Beispiel Nr.	16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Derivat von Prednacinolon mit:	$[\alpha]_D^{25}$ (c=0,2 in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> )°	F., °C	Molekulargewicht gef.	ber.	Auffang- volumen ml
9	n-Butyraldehyd	+96,9	215-22	430	430,5	456-540
10	n-Caproaldehyd	+87,3	190-4	458	458,6	414-498
11	n-Caprylaldehyd	+82,0	75-90	486	436,7	372-420
12	n-Decylaldehyd	+79,1	65-80	514	514,7	336-390

- 8 -

14

2323215

- 9 -

309848/1183

Beispiel 13

16 $\Delta$ , 17 $\Delta$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylenedioxy-  
11 $\beta$ -hydroxy-21-(benzofuran-2-carbonyloxy)-9-fluorpregna-  
1,4-dien-3,20-dion

Eine Lösung von 50,0 mg 16 $\Delta$ , 17 $\Delta$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylenedioxy-9-fluorpregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-dion in 20 ml trockenem Pyridin wurde zu 56,4 mg Benzofuran-2-carbonsäurechlorid, gelöst in 1 ml trockenem Dioxan, zugesetzt. Das Reaktionsgemisch ließ man unter Rühren bei Raumtemperatur über Nacht stehen, der Hauptteil der Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der Rest in 20 ml einer 3 %-igen Ammoniumchloridlösung gegossen. Der erhaltene Niederschlag wurde durch Zentrifugieren abgetrennt und in 75 ml Chloroform gelöst. Die Chloroformlösung wurde einmal mit einer 15 %-igen Natriumbicarbonatlösung und dreimal mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Äther aufgelöst und mit Petroläther ausgefällt. Das getrocknete, feste Rohprodukt (54,5 mg) wurde auf Sephadex <sup>(R)</sup> LH-20 unter Verwendung von Chloroform als Eluiermittel chromatographiert. Das Auffangvolumen betrug 372 bis 420 ml. Dies führte zu 48,5 mg (73 %) 21-Benzofuran-2-carbonsäureester eines reinen Isomerengemisches der erwünschten Verbindung mit den folgenden Eigenschaften: F.= etwa 175 bis 90°C;  
 $[\alpha]_D^{25} = + 150,2^\circ$  (c=0,2 in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); Molekulargewicht =592 (theor. 592,7).

Beispiele 14 bis 36

In analoger Weise zu der in Beispiel 13 beschriebenen Methode wurden die 21-Ester der in den Beispielen 1 bis 12 gewonnenen Verbindungen hergestellt, gereinigt und chromatographiert. Die Ester sind in der nachfolgenden Tabelle IV aufgeführt.

Die für die Veresterung verwendeten Säurechloride sind in der Tabelle IV folgendermaßen abgekürzt:

NAC = Nikotinsäurechlorid  
IAC = Isonikotinsäurechlorid  
AAC = Acetylchlorid  
VAC = Valeriansäurechlorid  
BAC = Benzofuran-2-carbonsäurechlorid.



17

2323215

Tabelle IV

Beispiel Nr.	21-Ester der Ver- bindung des Bei- spiels Nr.	mit $\begin{matrix} \text{D} \\ \text{C=O,2} \\ \text{in} \\ \text{CH}_2\text{Cl}_2 \end{matrix}$	F.°C	Molekulargewicht gef.	ber.	Auffang- volumen ml
14	2	NAC + 115,4	212-35	553	553,6	342-420
15	2	IAC + 115,5	198-201	553	553,6	320-360
16	2	AAC + 85,3	216-34	490	490,6	310-360
17	2	VAC + 83,2	224-43	532	532,7	270-315
18	4	VAC + 79,3	189-97	560	560,7	235-50
19	5	VAC + 71,8	162-63	616	616,8	234-58
20	6	BAC + 138,9	197-200	610	610,7	282-348
21	6	NAC + 108,3	187-99	571	571,6	282-348
22	6	AAC + 78,8	260-78	508	508,6	335-395
23	6	VAC + 81,2	238-45	550	550,7	270-306
24	7	AAC + 73,0	250-55	536	536,6	336-84
25	8	VAC + 69,2	192-98	606	606,8	245-75

(Fortsetzg.)

18

2323215

Tabella IV (Fortsetzg.)

Beispiel Nr.	21-Ester.. der Ver- bindung des Bel- spiels Nr.	mit D (c=O,2 in CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ) <sup>o</sup>	r. oc gef.	Molekulargewicht ber.	Auffang- volumen ml
26	9	BAC + 142,9	120-30	574	574,7
27	9	NAC + 120,6	110-25	535	535,6
28	9	AAC + 86,2	157-63	472	472,6
29	9	VAC + 93,9	166-78	514	514,7
30	10	VAC + 83,3	177-87	542	542,7
31	11	BAC + 112,2	103-12	658	658,8
32	11	AAC + 78,4	185-7	528	528,7
33	11	VAC + 77,4	153-4	570	570,8
34	12	BAC + 123,5	79-90	658	658,8
35	12	AAC + 75,2	142-5	556	556,7
36	12	VAC + 96,7	108-10	598	598,8
					230-270
					275-340
					240-65
					220-50
					222-46
					204-28
					225-30
					216-46
					198-222
					215-35
					195-225

Beispiel 37

2323215

21-Dinatriumphosphat von 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylenedioxy-9-fluorpregna-1,4-dien-11 $\beta$ , 21-diol-3,20-dion

Zu einer Lösung von 0,016 ml frisch destilliertem Phosphoroxychlorid in 2,0 ml trockenem Pyridin wurde eine Lösung von 40,0 mg 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylenedioxy-9-fluorpregna-1,4-dien-11 $\beta$ , 21-diol-3,20-dion (II) in 2,0 ml trockenem Pyridin unter Rühren bei -26°C zugesetzt. Die Temperatur ließ man auf -10°C ansteigen, wonach das Reaktionsgemisch wenige Minuten in der Kälte stehengelassen wurde. Tropfenweise wurde Wasser (0,16 ml) zugesetzt, wobei man die Temperatur -10°C nicht übersteigen ließ. Nach 13 Minuten wurde das Pyridin im Vakuum verdampft, der Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen, und die Chloroformlösung wurde dreimal mit Wasser extrahiert. Die Wasserphase wurde mit 1,4 ml einer 5 %-igen Natriumcarbonatlösung auf pH 7,0 neutralisiert und gefriergetrocknet. Die feste Substanz (95,3 mg) wurde in trockenem Methanol aufgenommen, und der unlösliche Teil wurde durch Zentrifugieren abgetrennt. Die Methanollösung wurde mit einem Überschuß an Dowex<sup>®</sup> 50 W-X8 (H-Form) behandelt (dieses Material ist ein Kationenaustauscherharz, das aus einem Mischpolymer von Styrol und Divinylbenzol (8 %) besteht und von der Dow Chemical Company, USA, vertrieben wird), filtriert und auf eine mit Sephadex<sup>®</sup> LH-20 gepackte Säule, (Länge 80 cm, Innendurchmesser 25 mm) überführt und mit Methanol mit einer Fließgeschwindigkeit von 1 mm/min eluiert, wobei das Methanol schwach mit Schwefelsäure angesäuert war. (Auffangvolumen 255 bis 330 ml). Das Methanol wurde

im Vakuum eingedampft, der Rückstand in Wasser aufgenommen, mit 5 %-iger Natriumcarbonatlösung auf pH 7,0 neutralisiert und gefriergetrocknet.

Die resultierende feste Substanz wurde in trockenem Methanol aufgeschlämmt. Die Methanollösung wurde zentrifugiert und auf 1 ml verdampft, und sodann wurde Petroläther zugesetzt. Dies ergab 22,7 mg (45 %) des 21-Dinatriumphosphats von 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylenedioxy-9-fluorpregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-dion mit einem  $R_f$ -Wert von 0,78 (Dünnschichtchromatographie auf Cellulose mit Isopropanol:Ammoniak:Wasser in einem Verhältnis von 7:1:2).

Elementaranalyse: Ber. für  $C_{25}H_{32}O_9FNa_2$  (572,488)  
C: 52,45; H: 5,63; P: 5,41. Gef.: C: 51,87; H: 5,41;  
P: 5,59.

#### Beispiel 38

Das 21-Dinatriumphosphat von 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -(2'-Wasserstoff-2'-n-propyl)-methylenedioxy-6 $\alpha$ ,9-difluorpregna-1,4-dien-11 $\beta$ ,21-diol-3,20-dion wurde analog zu Beispiel 37 mit den folgenden Werten erhalten:

Auffangvolumen 250 bis 305 ml

$R_f$  = 0,69 (Dünnschichtchromatographie auf Cellulose mit Isopropanol:Ammoniak:Wasser 7:1:2).

Elementaranalyse: Ber. für  $C_{25}H_{31}O_9F_2PNa_2$  (590,473).

C: 50,85; H: 5,29; P: 5,25. Gef.: C: 50,52; H: 5,12;  
P: 5,38.

Nachfolgend sind Beispiele galenischer Präparate aufgeführt,  
die in herkömmlicher Weise bereitet wurden:

### Beispiel 39

#### Wasserfreie Salbe

Steroid	0,001 - 0,2
Cetanol	5
flüssiges Paraffin	20
Vaseline	auf 100 g

### Beispiel 40

#### Crema

Steroid	0,001 - 0,2
Monolein	2,5
Wollfett	5
Vaseline	42
Zitronensäure	0,3
Natriumcitrat	0,9
Wasser	auf 100 g

### Beispiel 41

#### Einreibemittel

Steroid	0,001 - 0,2
Cetanol	3,2
Stearol	0,2
Polyoxyäthylensorbitan- monolaurat	2
Sorbitanmonopalmitat	0,5
Propylenglycol	4,8
Metagin	0,08
Propagin	0,02
Wasser	auf 100 g

309849/1183

22

Beispiel 42Tinktur

Steroid 3-500 mg  
 Äthanol, 60 %ig auf 100 ml

Beispiel 43Suspension für Injektionen

Steroid	0,05 - 10 mg
Natriumcarboxymethyl- cellulose	7 mg
Natriumchlorid	7 mg
Tween 80 <sup>a)</sup>	0,5 mg
Phenylcarbinol	8 mg
Wasser, steril	auf 1 ml

Beispiel 44Schaumaerosol

Steroid	0,001 - 0,2
Glycerin	4
NaCetylstearylalkohol	0,2
Cetylstearylalkohol	3
Isopropylmyristat	2
Metagin	0,1
Wasser	80
Tetrafluordichlor- äthan/Difluordichlor- methan, 40:60	auf 100 g

a) Polyoxyäthylen(20)-sorbitanmonooleat.

Alle Steroide nach der vorliegenden Erfindung sind physiologisch aktive Verbindungen und besitzen eine entzündungshemmende

Aktivität. Die entzündungshemmende Aktivität der Substanzen nach der Erfindung wurde beim Granulomtest bei der Adrenalektomie unterzogenen Ratten festgestellt. Das angewendete experimentelle Verfahren entspricht weitgehend dem, das von G. Engelhardt in "Arzneimittel-Forschung", 13, Seite 588, 1963, beschrieben wurde. Nach diesem Verfahren werden die Testsubstanzen örtlich in den eingepflanzten Wattebäuschen verabreicht. Es ist daher möglich, die lokale entzündungshemmende Wirkung in Granulomen und auch die Systemwirkungen in der Form des Thymusrückgangs und einer Hemmung des Körpergewichtwachstums zu studieren.

Junge männliche Ratten des Sprague-Dawley-Stammes mit einem Gewicht von etwa 110 bis etwa 130 g wurden unter einer Äthernarkose der Adrenalektomie unterzogen. Zwei sterilisierte Wattebäusche von jeweils etwa 6 mg wurden gleichzeitig subkutan an der Seite des Rückgrats eingepflanzt. Nach dem Aufwachen der Tiere wurden diese zu jeweils fünf pro Käfig untergebracht und mit normalem Futter und 1 % Natriumchloridlösung als Trinkwasser gefüttert. Am achten Testtag wurden die Tiere unter Äthernarkose getötet. Die um die Wattebäusche gebildeten Granulome wurden sorgfältig entfernt, und Thymus und Körpergewicht wurden gemessen. Die beiden Granulome von jedem Tier wurden über Nacht bei 80°C getrocknet und gewogen. Nach Abziehen des ursprünglichen Gewichtes der Wattebäusche wurde die Gewichtszunahme als ein Maß für das Granulomwachstum genommen.

Die Testsubstanzen wurden in Äthylacetat gelöst. Unter aseptischen Bedingungen wurden 0,05 ml dieser Lösungen in jeden der Wattebäusche eingespritzt, wonach man das Lösungsmittel in einem Exsiccator verdampfen ließ. Normalerweise wurden drei Konzentrationen jeder Testsubstanz mit den Standarddosierungen von 3,3, 30 und 270  $\gamma$ /Tier untersucht. Jede Testgruppe umfaßte normalerweise zehn Ratten. In die Wattebäusche der Kontrollgruppe wurde nur Äthylacetat eingespritzt, doch wurde die Behandlung im übrigen auf gleiche Weise vorgenommen. Bei der Betrachtung der Wirkungen der Testsubstanzen wurden die mittleren Werte des Granulomwachstums, des Thymusgewichtes und der Körpergewichtszunahme vom Tag 0 bis zum Tag 8 in jeder Gruppe absolut und in Prozenten des entsprechenden Wertes der Kontrollgruppe bestimmt. Kurven, in denen die Dosis gegen die Wirkung aufgetragen wurde, wurden zur Bestimmung der Dosen verwendet, die eine 50 %-ige Verminderung des Granulomwachstums und des Thymusgewichtes und eine 25 %-ige Verminderung der Körpergewichtszunahme ergeben.

Die Ergebnisse der Untersuchungen der Steroide nach der Erfindung nach dem oben beschriebenen Verfahren sind in der Tabelle V nachfolgend zusammengestellt. Aus dieser Tabelle ist klar ersichtlich, daß die untersuchten Verbindungen nach der Erfindung physiologisch aktive Substanzen sind, die eine wesentlich stärkere entzündungshemmende Wirkung zeigen als die Steroide nach dem Stand der Technik. Die erforderliche Dosis, um eine 50 %-ige Verminderung des Granu-



25

lomwachstums zu erhalten, ist bei den Verbindungen nach der vorliegenden Erfindung kleiner als die entsprechende Dosis der Bezugsverbindungen Triamcinolonacetonid, Fluocinolonacetonid und Prednocrinolonacetonid, die in großem Umfang verwendet werden.

Außerdem ist aus den experimentellen Werten klar ersichtlich, daß die neuen Verbindungen eine bessere Relation zwischen der örtlichen entzündungshemmenden Aktivität (Hemmung des Granulomwachstums) und den Systemwirkungen in der Form einer Gewichtsabnahme der Thymusdrüse und in der Form verminderten Körpergewichts besitzen. Mit den Bezugssubstanzen sind höhere Dosen erforderlich, um eine 50 %-ige Verminderung des Granulomwachstums zu bekommen, als um die Thymusdrüse und das Körpergewicht negativ zu beeinflussen. Im Gegensatz hierzu erhielt man mit den neuen Verbindungen nach der Erfindung eine 50 %-ige entzündungshemmende Aktivität mit niedrigeren Dosen als mit der Dosis, die zu den fraglichen Systemwirkungen führte. Daher zeigen die neuen Verbindungen nach der Erfindung ein überraschend besseres Verhältnis zwischen dem erwünschten Haupteffekt und den nicht erwünschten Nebeneffekten.

Tabelle V

Zusammenstellung der biologischen Wirkungen untersuchter Verbindungen

Verbindung nach Beispiel Nr.	erforderliche Dosis in $\gamma$ /Tier, um zu erhalten:		
	50 %-ige Hemmung		25 %-ige Hemmung
	von Granulom- wachstum	Thymus- gewicht	von Körper- gewichts- steigerung
Triamcinolon -acetonid	125	70	100
1	35	100	140
2	10	> 30	> 30
3	< 3	70	170
4	17	130	> 270
5	< 30	> 30	> 30
Flucocinolon -acetonid	50	14	20
6	5	10	50
7	< 3	25	30
8	< 30	> 30	> 30
Prednacinolon -acetonid	270	105	> 270
9	100	80	80
10	10	175	90
11	< 30	> 270	30
12	< 30	> 270	270
13	< 3	25	20
14	7	35	10
15	15	17	25
16	< 3	30	20
17	< 7	50	30
20	< 3	10	10
21	10	30	20
22	< 3	10	5
26	< 3	60	40
27	3	90	70
29	< 3	60	20

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.